

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61L</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/48852</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 5. November 1998 (05.11.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/02528 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 29. April 1998 (29.04.98) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 18 339.5      30. April 1997 (30.04.97)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). HÖCKER, Hartwig [DE/DE]; Am Dornbach 23, D-52076 Aachen (DE). LAHANN, Jörg [DE/DE]; An der Junkersmühle 31, D-52064 Aachen (DE). KLEE, Doris [DE/DE]; Preusweg 64, D-52074 Aachen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> POLYMER-COATED STENTS, PROCESSES FOR PRODUCING THE SAME AND THEIR USE FOR RESTENOSIS PREVENTION <b>(54) Bezeichnung:</b> POLYMERBESCHICHTETE STENTS, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ZUR RESTENOSEPROPHYLAXE <b>(57) Abstract</b> Polymer-coated stents, processes for producing the same and their use for restenosis prevention are disclosed. <b>(57) Zusammenfassung</b> Die Erfindung betrifft polymerbeschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Polymerbeschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe**

Die Erfindung betrifft polymerbeschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

**5 Stand der Technik**

Stents sind Stand der Technik (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, Verlag W. de Gruyter). Stents sind selbstexpandierende Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z.B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei  
10 Verengungen durch Verschuß (z.B. Atherosklerose) oder Druck von außen (z.B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z.B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt.

Die Oberfläche der bisher beschriebenen Stents ist entweder metallisch und besteht z.B.  
15 aus Edelstahl, Nitinol oder Gold, oder mit einem Polymer überzogen, wie z.B. mit Polyurethan, Polymilchsäure, Polyglycolsäure oder Mischpolymeren.

-2-

Es sind auch Stents bekannt, die mit einer Polymerschicht beschichtet sind, welche ein Therapeutikum enthält und dieses nach und nach freisetzt. Ein solcher Stent wird z.B. in der Patentanmeldung WO 91/12779 beschrieben.

- 5 In der europäischen Patentanmeldung EP 0 819 446 A2 wird ein Stent beschrieben, der mit einem Chelator beschichtet ist. Vor der Implantation wird der Stent in eine Lösung mit einem Radioisotop eingetaucht, so daß man ein radioaktives Implantat erhält. Im Gegensatz zu anderen Therapeutika soll das Radioisotop aber nicht in die Blutbahn gelangen. Bei den in dieser Anmeldung vorgeschlagenen Stents haben aber die  
10 ausgewählten Chelatoren alle schlechte komplexbildende Eigenschaften, so daß nicht gewährleistet ist, daß das Radioisotop auf dem Stent haften bleibt.

Es besteht nun das Problem, daß der Stent für den Körper einen Fremdkörper darstellt und es zu Unverträglichkeitsreaktionen kommt. Außerdem muß bei einem radioaktiven Implantat gewährleistet sein, daß die radioaktiven Isotope fest an der Oberfläche gebunden sind und sich nicht in vivo ablösen.

- 15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents zur Verfügung zu stellen, die besser verträglich sind als herkömmliche Stents und bei denen Therapeutika an der Oberfläche gebunden sind. Werden als Therapeutika Radioisotope verwendet, so müssen die radioaktiven Isotope fest an der Stentoberfläche gebunden sein, damit sich die radioaktiven Ionen nicht in vivo ablösen.  
20 Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Stents gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

### **Beschreibung der Erfindung**

- Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Oberfläche der Stents mit einem Polymer beschichtet wird, an das hydrophile Substanzen gekoppelt  
25 sind, die zusätzlich ein Therapeutikum darstellen oder enthalten können.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem Grundkörper des Stents, auf den ein Polymer aufgebracht ist, welches hydrophile Substanzen trägt, die eine besondere Affinität zu Therapeutika haben.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Implantate verwendet werden, z.B. ein Nitinol-, Edelstahl- oder Goldstent. Gebräuchlich sind der memotherm<sup>®</sup>-Stent, Wiktor-Stent, Strecker-Stent oder Palmaz-Schatz-Stent. Bevorzugt werden Nitinol-Stents verwendet.

- 5 Als Polymere kommen beispielsweise modifizierte Polyurethane in Betracht, an deren Oberfläche hydrophile Substanzen gekoppelt sind, z.B. Polyethylenglycole, Polysaccharide, Cyclodextrine oder Polyaminopolycarbonsäuren.

- Die Therapeutika bilden entweder mit den hydrophilen Substanzen Komplexe (z.B. bilden radioaktive Metallionen mit DTPA sehr stabile Metallkomplexe) oder
- 10 Einschlußverbindungen (z.B. bildet Cyclodextrin mit Iloprost eine sehr stabile Einschlußverbindung).

- Sofern die hydrophilen Substanzen komplexbildende Eigenschaften haben, können sie Metallionen oder radioaktive Isotope fixieren. Als Beispiel für komplexbildende Chelatoren sind Polyaminopolycarbonsäuren, Kronenether, Bis-, Oligo- oder
- 15 Polyphosphonate, Oligo- oder Polypeptide, Zucker wie z.B. Chitosan oder Cyclodextrinderivate zu nennen.

- Polyaminopolycarbonsäuren im Sinne dieses Dokumentes sind z.B. DTPA, DOTA, DO3A, TTHA und deren Derivate. Beispielhaft genannt seien auch die Verbindungen BOPTA, Butylphenyl-DTPA, DTPA-BMEA, DTPA-BMA, Dicyclohexyl-DTPA,
- 20 Dicyclohexyl-DOTA, DPDP, DTPA- oder DOTA-substituierte Polymere, GlyMeDOTA sowie GlyMeDOTA-substituierte Polymere und Porphyrinderivate.

- Als radioaktive Isotope können die radioaktiven Isotope der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y verwendet werden.
- 25 Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

## 1. Mit Radiotherapeutika beschichtete Stents

- 1.1 Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z.B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig  
5 modifiziert, daß es an der Oberfläche Komplexbildner (z.B. DTPA-Gruppen trägt). Das Polymer wird in einem Lösemittel (z.B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Der hydrophile Stent ist gebrauchsfertig.
- 10 1.2 Der nach 1.1 beschichtete Stent wird mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z.B.  $^{111}\text{InCl}_3$ ,  $^{90}\text{Y}$ ) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser radiotherapeutisch beschichtete Stent gebrauchsfertig.
- 1.3. In einer Variante dieses Verfahrens erfolgt die Beschichtung des Stents zweistufig.  
15 Dazu wird zunächst der Stent mit einem Polymer behandelt, welches Aminogruppen trägt. Dazu liegen die Aminogruppen während der Polymerisation eventuell in geschützter Form vor. Anschließend werden die Aminogruppen mit DTPA-Monoanhydrid umgesetzt, wie es in der Literatur beschrieben ist. Der Stent weist nun eine polymere Beschichtung auf, die Komplexbildner (hier: DTPA) trägt. Der derartig beschichtete Stent wird anschließend mit einer Lösung des  
20 radioaktiven Metalls (z.B.  $^{111}\text{InCl}_3$ ,  $^{90}\text{Y}$ ) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.
- 1.3. In einer weiteren Variante des Verfahrens wird der mit dem Haftvermittler (komplexbildnerhaltiges Polymer) beschichtete Stent in ein Lebewesen implantiert.  
25 Eine Lösung eines radioaktiven Isotops wird dann intravasal appliziert. Bei diesem Verfahren findet die radioaktive Beschichtung des Stents in-vivo statt. Bei dieser Variante kann der Komplexbildneranteil des Haftvermittlers zur Steigerung der Verträglichkeit des Implantats mit physiologisch verträglichen Metallen (z.B. Natrium, Calcium, Zink, Kalium, Lithium, Magnesium) belegt sein. So können zum Beispiel Calciumionen durch die DTPA-Gruppen komplexiert  
30 sein.

## 2. Mit nichtradioaktiven Therapeutika beschichtete Stents

- 2.1 Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z.B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig  
5 modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z.B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Der hydrophile Stent ist gebrauchsfertig.
- 10 2.2 Der nach 2.1 beschichtete Stent wird mit einer Lösung des Therapeutikums (z.B. Iloprost) versetzt. Das Therapeutikum bildet mit dem Cyclodextrin eine Einschlußverbindung und bleibt auf dem Stent haften. Nach Waschen des Stents ist dieser therapeutisch beschichtete Stent gebrauchsfertig.

15 Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0-80°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Polymer können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Polymer geeignete Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwäßrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden.

Die radioaktiven Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. Insbesondere ist es möglich, kurz- und langlebige Isotope gemeinsam  
20 auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise  $^{55}\text{Co}$  mit  $^{55}\text{Fe}$  oder  $^{99}\text{Mo}$  mit  $^{57}\text{Co}$ ).

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung polymerbeschichteter, radioaktiver Stents beruht auf dem in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 04 173 A1 offenbarten Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf medizinischen Gegenständen. Bei diesem Verfahren wird ein funktionalisiertes Polymer durch Gasphasenbeschichtung bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken auf den metallischen Stentgrundkörper aufgebracht. Wird ein aminogruppenhaltiges Polymer aufgebracht, so kann der Stent nach der Polymerbeschichtung mit einer Lösung versetzt werden, die einen Komplexbildner in reaktiver Form, z.B. DTPA-Anhydrid, enthält. Durch eine chemische Reaktion entsteht eine echte Bindung zwischen dem Polymer und dem Komplexbildner. Alternativ dazu kann der polymerbeschichtete Stent auch mit Spacermolekülen wie z.B. Diisocyanaten oder Dicarbonsäurechloriden versetzt werden, an die in einem weiteren Reaktionsschritt der Komplexbildner gebunden wird. Unter einem Spacermolekül im Sinne dieser Anmeldung ist ein Molekül zu verstehen, das zu einer chemischen Verknüpfung zwischen der Polymeroberfläche und dem Komplexbildner geeignet ist und den Effekt eines Abstandhalters bewirkt.

Die verwendeten Komplexbildner sind z.B. DTPA, DOTA, DO3A und TTHA, die alle besonders gute komplexierende Eigenschaften besitzen. Sie bilden mit Metallionen besonders stabile Komplexe, so daß nach Eintauchen eines mit Polymer und Komplexbildner beschichteten Stents in eine Lösung mit radioaktiven Metallionen diese Ionen an der Oberfläche des Stents haften bleiben. Die Stabilität der Metallkomplexe ist so gut, daß sich die Metallionen auch in vivo nicht vom Implantat lösen. Bevorzugte Isotope sind  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{55}\text{Fe}$  und  $^{99}\text{Mo}$ . Auch bei dieser Ausführungsform ist es möglich, mehrere Radioisotope gleichzeitig auf den Stent aufzutragen. Die Radioisotope können sowohl  $\beta$ - als auch  $\gamma$ -Strahlung emittieren.

Ferner können die erfindungsgemäßen radioaktiven Stents auch dadurch hergestellt werden, daß die Polymerschicht mit Hilfe der Plasmapolymersation von Olefinen auf den Stentgrundkörper aufgebracht wird. Dieses Verfahren wird z.B. in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 47 280 A1 beschrieben. Geeignete Olefine sind z.B. Allylamin, Allylalkohol, Propargylalkohol, Butenole, Butylamine, Acrylsäure, Acrylsäurederivate, Acrylate und Hydroxymethylacrylat. An die funktionellen Gruppen der so hergestellten Polymerschicht können wiederum Komplexbildner entweder direkt oder über ein Spacermolekül gebunden werden. Auch die so hergestellten Stents werden vor Implantation bevorzugt mit Lösungen behandelt, die radioaktive Metallionen der Isotope  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{55}\text{Fe}$  und/oder  $^{99}\text{Mo}$  enthalten.



Es ist auch möglich, zusätzlich zu den radioaktiven Substanzen Arzneimittel wie z.B. Iloprost auf den Stent aufzubringen. Prostaglandinderivate wie Iloprost können wie oben beschrieben in Cyclodextrin-Derivate eingelagert werden, die sich auf der modifizierten Polymeroberfläche befinden.

- 5 Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich.

Komplexbildnerhaltige Stents können durch die offenbarten Verfahren problemlos und exakt dosiert radioaktiv markiert werden. Wie im Tiermodell gezeigt werden konnte, wird die Restenose nach Ballondenudation durch Implantation der erfindungsgemäßen  
10 radioaktiven Stents signifikant inhibiert.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Stents ist, daß der Mediziner vor Ort einen Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die Aktivierung erfolgt durch die Zugabe eines oder mehrerer radioaktiver Isotope und/oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer  
15 Arzneimittel, die in den Träger (Chelator oder Cyclodextrin) eingelagert werden. Dadurch wird die Einstellung auf die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten ermöglicht. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angeliefert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen Reihenfolge in die einzelnen Lösungen tauchen muß. Die  
20 Erfindung betrifft somit auch solche für die erfindungsgemäßen Verfahren vorbereiteten Stoffe, Lösungen und Zubereitungen (Kits).

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen radioaktiven Stents ist, daß durch die besonders guten komplexbildenden Eigenschaften der ausgewählten Chelatoren die Radioisotope so beständig an die Polymeroberfläche gebunden werden, daß sie sich auch  
25 in vivo nicht von der Stentoberfläche ablösen und/oder durch andere Ionen ausgetauscht werden. Die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen radioaktiven Stents ist im Vergleich zu den bekannten radioaktiven Stents wesentlich erhöht.

**Ausführungsbeispiele:**

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

**5 Beispiel 1****<sup>188</sup>Re-DTPA-beladener Stent**

Als Polymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol als Kettenverlängerer erhältlich ist. Um die Ausbeute an kopplungsfähigen Gruppen zu erhöhen, können in den  
10 einzelnen Bausteinen auch zusätzliche Funktionen, wie z.B. Aminogruppen, enthalten sein, die während der Polymerisation eventuell geschützt vorliegen können. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei  
15 Zimmertemperatur trocknen. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Belegung mit dem Liganden DTPA erfolgt durch Umsetzung freier Aminogruppen mit DTPA-Monoanhydrid, wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Die Komplexierung erfolgt, ebenfalls wie es dem Fachmann geläufig ist, mit einer Lösung eines Rheniumsalzes. Anschließend ist der Stent gebrauchsfertig.

**Beispiel 2****20 <sup>111</sup>In-DTPA-Stent-Kit**

Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer und die anschließende Umsetzung mit DTPA-Monoanhydrid erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der Stent wird nun in dieser Form an den Radiologen ausgeliefert. Kurz vor der Applikation taucht der Radiologe den Stent in eine Lösung mit <sup>111</sup>In-Ionen ein, um ihn auf diese Weise zu  
25 aktivieren. Anschließend wird der Stent implantiert.

**Beispiel 3** **$^{111}\text{In}$ -DTPA-Stent-Kit**

- Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der Stent wird nun in dieser Form an den Radiologen ausgeliefert. Kurz vor der
- 5 Applikation taucht der Radiologe den Stent in eine Lösung mit DTPA-Monoanhydrid ein, um den Liganden auf den Stent aufzubringen. Nach dem Herausnehmen aus der Lösung und dem Trocknen erfolgt die anschließende Umsetzung mit  $^{111}\text{In}$ -Ionen. Dazu wird der Stent in eine zweite Lösung eingetaucht, die  $^{111}\text{In}$ -Ionen enthält, um ihn auf diese Weise zu aktivieren. Nach dem erneuten Trocknen wird der Stent implantiert.

**10 Beispiel 4** **$^{111}\text{In}$ -DTPA-Stent-Kit**

- Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer und die anschließende Umsetzung mit DTPA-Monoanhydrid erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der Stent wird nun in dieser Form an den Radiologen ausgeliefert. Nach der Applikation des Stents injiziert der
- 15 Radiologe durch den Applikationskatheter eine Lösung mit radioaktiven  $^{111}\text{In}$ -Ionen. Diese Lösung fließt an dem implantierten Stent vorbei und die Radioisotope werden selektiv durch die an den Stent gebundenen Liganden aus der Lösung entfernt und sind nun fest am Stent fixiert.

**Beispiel 5**

- 20 Die Beschichtung eines Metallstents durch CVD-Polymerisation (CVD: Chemical Vapour Deposition) von 4-Amino-[2.2]-paracyclophan erfolgt in einer geeignet konzipierten Anlage. Die Anlage ist mit einer Argonbombe verbunden, da Argon als Trägergas fungiert. Die Argonzuleitung ist mit einem 380 mm langen Quarzglasrohr mit einem Außendurchmesser von 30 mm verbunden. Das Quarzglasrohr ist an seinem anderen Ende
- 25 mit einem Edelstahlrezipienten verbunden. Das Quarzglasrohr ist frei schwebend in einem Dreizonenröhrofen gelagert, der eine beheizte Länge von 320 mm und einen Innendurchmesser von 32 mm besitzt. Alle drei Heizzonen lassen sich bis 800°C erhitzen.

Der zu beschichtende Stent wird über das abnehmbare Schauglas auf dem Probenhalter fixiert. Anschließend wird der Reaktor wieder verschlossen und die Anlage wird durch Betätigung des Hauptschalters in Betrieb genommen. Gleichzeitig werden die beiden Kühlkreisläufe aktiviert, und die Rezipientenwand wird auf 100°C geheizt. Dann wird ein Porzellanschiffchen mit einer eingewogenen Menge an Monomer in die Sublimationszone gestellt und diese wieder verschlossen. Der Reaktor wird dann auf einen Basisdruck von 0.03 mbar abgepumpt. Nun wird ein Trägergasstrom von 20 sccm eingestellt und anschließend ein Arbeitsdruck von 0.2 mbar vorgegeben. Man wartet nun so lange, bis sowohl der Trägergasfluß als auch der Arbeitsdruck konstant sind. Nun gibt man die gewünschte Pyrolysetemperatur von 680°C vor und wartet, bis diese Temperatur in der Pyrolysezone erreicht wird. Dann läßt man den Probenhalter mit einer Drehgeschwindigkeit von 20 U/min rotieren und erhitzt die Sublimationszone auf 290°C. Der Beschichtungsprozeß wird mit Hilfe des Schichtdickenmonitors verifiziert. Wenn die gewünschte Schichtdicke von 280 nm erreicht ist, kann der Beschichtungsprozeß beendet werden. Dazu werden die Ofenregler, der Drehmotor des Probenhalters und der Trägergasstrom ausgeschaltet, das Drosselventil geöffnet und noch einmal auf Basisdruck abgepumpt. Anschließend wird die Pumpe abgeschaltet, die Anlage über das Belüftungsventil belüftet und die Probe entnommen.

Zur Ankopplung von DTPA über ein Spacermolekül wird der beschichtete Stent in 500 ml einer 10 Gew.-%igen etherischen Hexamethylendiisocyanatlösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wird die Probe mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wird der derart beschichtete Stent mit einer Lösung aus DTPA-Anhydrid in DMSO 2 Stunden bei 40°C inkubiert. Nach erneuter Reinigung wird die Oberfläche in gewohnter Weise mit  $^{188}\text{Re}$ -Ionen beladen.

## Patentansprüche

1. Polymerbeschichteter Stent, gekennzeichnet durch die folgenden Merkmale:  
  
der Stent besteht aus einem Grundkörper, auf den ein Polymer aufgebracht ist, welches hydrophile Substanzen trägt, die eine besondere Affinität zu Therapeutika haben.  
5
2. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer als hydrophile Substanz einen der Komplexbildner DTPA, DOTA, DO3A oder TTHA oder deren Derivate enthält.
3. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das  
10 Polymer als hydrophile Substanz einen der Komplexbildner BOPTA, Butylphenyl-DTPA, DTPA-BMEA, DTPA-BMA, Dicyclohexyl-DTPA, Dicyclohexyl-DOTA, DPDP, ein Porphyrinderivat, ein DTPA- oder DOTA-substituiertes Polymer, GlyMeDOTA oder ein GlyMeDOTA-substituiertes Polymer enthält.
4. Polymerbeschichteter Stent gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
15 gekennzeichnet, daß der Stent zusätzlich ein oder mehrere Radioisotope ausgewählt aus den Elementen Ag, Au, Ba, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y enthält.
5. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der  
20 Stent eines oder mehrere Radioisotope ausgewählt aus den Isotopen  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{55}\text{Fe}$  und  $^{99}\text{Mo}$  enthält.
6. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentgrundkörper ein Nitinol-Stent ist.
7. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer als hydrophile Substanz Cyclodextrin enthält.
- 25 8. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent zusätzlich ein Prostaglandinderivat enthält.
9. Polymerbeschichteter Stent nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Radioisotop und ein weiteres Therapeutikum enthält.

10. Polymerbeschichteter Stent gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Therapeutikum ein Prostaglandinderivat ist.
- 5 11. Verfahren zur Herstellung eines polymerbeschichteten Stents, dadurch  
gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper durch Gasphasenbeschichtung  
bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken mit einem funktionalisierten  
Polymer beschichtet wird und in einem weiteren Verfahrensschritt ein Komplexbildner  
durch chemische Reaktion an die im Polymer vorhandenen funktionellen Gruppen  
gebunden wird.
- 10 12. Verfahren zur Herstellung eines polymerbeschichteten Stents, dadurch  
gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper durch Gasphasenbeschichtung  
bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken mit einem funktionalisierten  
Polymer beschichtet wird, anschließend mit einer Lösung behandelt wird, die  
Spacermoleküle enthält, und schließlich in einem weiteren Verfahrensschritt mit einer  
Lösung versetzt wird, die einen Komplexbildner enthält.
- 15 13. Verfahren zur Herstellung eines polymerbeschichteten Stents, dadurch  
gekennzeichnet, daß der Stentgrundkörper mit Hilfe der Plasmapolymerisation mit  
einem Polymer beschichtet wird und in einem weiteren Verfahrensschritt ein  
Komplexbildner durch chemische Reaktion an die im Polymer vorhandenen  
funktionellen Gruppen gebunden wird.
- 20 14. Verfahren zur Herstellung eines polymerbeschichteten Stents, dadurch  
gekennzeichnet, daß der Stentgrundkörper mit Hilfe der Plasmapolymerisation mit  
einem Polymer beschichtet wird, anschließend mit einer Lösung behandelt wird, die  
Spacermoleküle enthält, und schließlich in einem weiteren Verfahrensschritt mit einer  
Lösung versetzt wird, die einen Komplexbildner enthält.
- 25 15. Verfahren zur Herstellung eines polymerbeschichteten Stents, dadurch  
gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper durch  
Gasphasenbeschichtung bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken mit  
einem funktionalisierten Polymer beschichtet wird und in einem weiteren  
Verfahrensschritt ein Cyclodextrinderivat durch chemische Reaktion an die im  
30 Polymer vorhandenen funktionellen Gruppen gebunden wird.

16. Verfahren zur Herstellung eines polymerbeschichteten Stents, dadurch gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper durch Gasphasenbeschichtung bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken mit einem funktionalisierten Polymer beschichtet wird, anschließend mit einer Lösung behandelt wird, die  
5 Spacermoleküle enthält, und schließlich in einem weiteren Verfahrensschritt mit einer Lösung versetzt wird, die ein Cyclodextrinderivat enthält.
17. Gefäßimplantat zur Therapie und Prophylaxe von Stenosen, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Stent gemäß einem der Ansprüche 1 – 10 ist.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**